

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/087174 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08F 22/00 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03498
- (22) Internationales Anmeldedatum:
3. April 2003 (03.04.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 17 314.1 18. April 2002 (18.04.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5, CH-5630 Muri (CH).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra, Kumar [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich (CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Haldenstrasse 24, CH-6006 Luzern (CH).
- (74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, 81677 München (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOCYCLIC AND OXACARBOCYCLIC FUMARIC ACID OLIGOMERS

(54) Bezeichnung: CARBOCYCLISCHE UND OXACARBOCYCLISCHE FUMARSÄURE-OLIGOMERE

(57) Abstract: The invention relates to defined carbocyclic and oxacarboyclic fumaric acid oligomers. The invention also relates to the use thereof for producing a drug and to drugs comprising the inventive compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarbocyclische Fumasäure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Carbocyclische und Oxacarbocyclische Fumarsäure-Oligomere

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarbocyclische Fumarsäure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Fumarsäuredialkylester sowie Fumarsäuremonoalkylester und Salze derselben werden seit langem mit Erfolg zur Behandlung der Psoriasis verwendet. Diese Verwendung ist in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe beispielsweise die DE-25 30 372, DE 26 21 214 oder EP-B-0 312 697.

Weiterhin beschrieben ist die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Polyarthritits oder der Multiplen Sklerose (siehe DE 197 21 099.6 sowie DE 198 53 487.6), aber auch zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (siehe DE 198 53 487.6 und DE 198 39 566.3). Aus der DE 101 01 307.8 sowie der DE 100 00 577.2 ist außerdem die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung NFkappaB vermittelter Erkrankungen wie die Behandlung mitochondrialer Erkrankungen bekannt. Alle genannten Druckschriften beschreiben Fumarsäuremono- und -diester, gegebenenfalls in Form bestimmter Salze.

Die genannten Fumarsäureester weisen wegen deren Flüchtigkeit bzw. Sublimierbarkeit den Nachteil auf, dass sie bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte, insbesondere in fester Form zur oralen Verabreichung, schwierig zu handhaben sind. Genauer erfordert die Herstellung dieser Produkte Schutzmaßnahmen wie die Verwendung von Atemmasken, Handschuhen, Schutzanzügen usw.

Darüber hinaus werden die Fumarsäureester nach oraler Verabreichung im Magen-Darm-Trakt resorbiert und von allen Körperzellen unspezifisch aus dem Blutstrom aufgenommen. Es müssen daher entsprechend hohe Dosen verabreicht werden. Diese hohen

Dosen führen wiederum zu den bekannten Nebenwirkungen der Fumarsäuretherapie wie Flush-Symptome (Rötungen) oder gastrointestinalen Reizungen (Übelkeit, Durchfälle, Blähungen). Die Nebenwirkungen können zwar, wie im oben genannten Stand der Technik beschrieben, durch die Verabreichung des Wirkstoffes in Form von Mikrotabletten erheblich gesenkt, jedoch nicht vollständig vermieden werden.

Gleichzeitig werden die Fumarsäureester im Blut rasch hydrolysiert und die Hydrolyseprodukte Alkohol und Fumarsäure bzw. Fumarsäuremonoester verstoffwechselt. Zum Erhalt therapeutisch wirksamer Spiegel ist daher eine wiederholte, häufig Verabreichung erforderlich. Zwar lässt sich bezüglich der Nebenwirkungen ein gewisser Gewöhnungseffekt beobachten, eine weitere Verringerung der Nebenwirkungsrate wäre jedoch wünschenswert.

Zur Vermeidung dieser Nachteile sind aus der nicht vorveröffentlichten DE 101 33 004.9 sind Fumarsäuremono- und -diamide bekannt. Diese Amide werden mit Aminosäuren und vorzugsweise mit bestimmten Peptiden gebildet. Die Bindung an ein Peptid soll für die spezifische Übermittlung des Fumarsäurederivats an einzelne Zielzellen sorgen. Die genannten Fumarsäure-Peptid-Derivate weisen jedoch den Nachteil auf, dass sie in der Herstellung sehr aufwendig sind.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Fumarsäurederivate und deren Verwendung zur Verfügung zu stellen, die beständiger gegenüber der Hydrolyse und einfacher in Herstellung und Handhabung sind.

Gelöst wird die vorliegende Aufgabe durch bestimmte carbocyclische und oxacarboyclische Fumarsäure-Oligomere, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und diese enthaltende Arzneimittel.

Genauer betrifft die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt carbocyclische und oxacarboyclische Fumarsäure-Oligomere, enthaltend 2 bis 10 von Fumarsäure und/oder deren Estern und/oder Amidern abgeleitete Einheiten als wiederkehrende Einheiten. Diese

carbocyclischen und oxacarbocyclischen Fumarsäure-Oligomere werden vorzugsweise durch olefinischer C-C-Doppelbindungen bzw. polarisierte olefinische Polymerisation der C-C-Doppelbindungen und Carbonylsauerstoffe der Einheiten erhalten. Vorzugsweise sind die von der Fumarsäure abgeleiteten Einheiten abgeleitet von Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäure, Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoamiden, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten und deren Salzen sowie Mischungen derselben. Stärker bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Oligomer lediglich von einem oder zwei Monomeren abgeleitete Einheiten, am meisten bevorzugt enthält das Oligomer ausschließlich identische Monomereinheiten. Bevorzugt handelt es sich bei dem Monomeren nicht um die Fumarsäure selbst, sondern um eines der genannten Derivate, insbesondere die Mono- oder Dialkylfumarate.

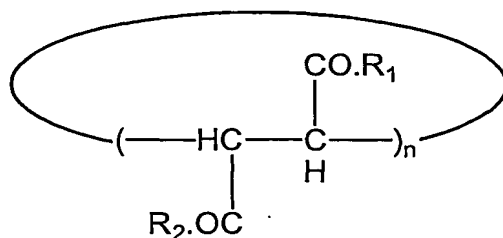
Das erfindungsgemäße carbocyclische Oligomer setzt sich aus den von der Fumarsäure abgeleiteten Einheiten dergestalt zusammen bzw. besteht aus diesen, dass die Einheiten an den C-Atomen 2 und 3 des Fumarsäureskeletts durch kovalente C-C-Bindungen so miteinander verbunden sind, dass ein carbocyclisches Oligomer entsteht. Die C-C-Bindungen können durch olefinische Polymerisation der Doppelbindungen entstehen. Das erfindungsgemäße carbocyclische Fumarsäure-Oligomer enthält vorzugsweise keine olefinischen Unsättigungen im Rückgrat.

Das Oligomerrückgrat (der Carbocyclus) besteht bei dem erfindungsgemäßen carbocyclischen Oligomeren aus den Fumarsäure-Einheiten, d.h. es weist eine gerade Anzahl an C-Atomen auf und enthält keine anderen Monomeren und/oder Heteroatome. Dieses Rückgrat ist an jedem C-Atom durch eine der Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen der Fumarsäure-Monomereinheit(en) substituiert, aus der bzw. denen es aufgebaut ist. Die Monomereinheiten können bei der Synthese bzw. über Polymerisation der Derivate in Form der Ester oder Amide, aber auch in Form von Salzen vorliegen.

Das erfindungsgemäße oxacarbobcyclische Oligomer setzt sich aus den Fumarsäure-Monomeren dergestalt zusammen, dass die Einheiten an den C-Atomen 1 und 3 über Etherbrücken miteinander verbunden sind. Gleichzeitig verschiebt sich die ethylenische Unsättigung von den Atomen C₂ und C₃ auf C₁ und C₂. Der Ring enthält im Falle der erfindungsgemäßen oxacarbobcyclischen Oligomere also Polyoxypropen-Einheiten.

Der hier verwendete Ausdruck „Oligomer“ bezieht sich auf eine Anzahl von mindestens zwei Fumarsäure-Monomereinheiten. Das erfindungsgemäße carbocyclische Fumarsäure-Oligomer enthält üblicherweise 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6 und am meisten bevorzugt 2 bis 3 von Fumarsäure abgeleitete Einheiten. Diese können grundsätzlich in jeder sterischen Anordnung miteinander polymersieren bzw. zur Bildung des Carbocyclus aneinander gebunden sein. Bevorzugt stehen die Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen als Substituenten der Fumarsäure-Einheiten im erfindungsgemäßen Oligomer alle in trans-Stellung zueinander, d.h. zu beiden jeweils benachbarten Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der folgenden Formel (I):



worin die Reste R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind unter Aminresten (-NR₃R₄), Aminosäureresten -NH-C(COOH)-R₆, Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten (-OR₅) und einem Hydroxylrest, n eine ganze Zahl von 2 bis 10 einschließlich ist,

die Reste R3 und R4 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten, der Rest R5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten, und der Rest R6 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

In einer ersten Ausführungsform stellen die Reste R1 und R2 bevorzugt unabhängig je einen Alkohol- oder Hydroxylrest dar. Vorzugsweise bedeuten R1 und R2 nicht gleichzeitig Hydroxyl. Bei dem oder den Monomeren handelt es sich vorzugsweise also um ein oder mehrere Monoalkylhydrogenfumarat(e). In einer anderen Ausführungsform können beide Reste R1 und R2 einen Alkoxyrest -OR₅ darstellen, der noch bevorzugter identisch ist. In diesem Fall handelt es sich bei dem oder den Monomeren um Dialkylfumarate.

Bevorzugt sind R1 und R2 unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Phenoxy und Pentoxy, bevorzugt Methoxy und/oder Ethoxy. Ganz besonders bevorzugt sind demgemäß carbocyclische Oligomere die sich von Dimethylfumarat, Diethylfumarat, Methylethylfumarat, Methylhydrogenfumarat und Ethylhydrogenfumarat ableiten. Am meisten bevorzugt ist ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer der Formel (I), worin R1 und R2 beide identisch Methoxy oder Ethoxy bedeuten.

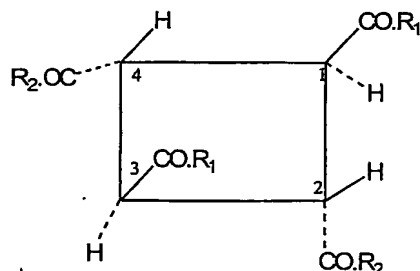
Eine Carboxyfunktion tragende Monomere und die entsprechenden erfindungsgemäßen Poly-mere (in denen R1 und/oder R2 = -OH bzw. -O⁻ bedeuten) können selbstverständlich in Form ihrer Salze vorliegen. Bevorzugt sind die Alkalimetallsalze wie Li, Na, K, die Erdalkalimetallsalze wie Mg, Ca sowie die Salze physiologisch annehmbarer Übergangsmetalle, insbesondere Fe und Zn.

Nach einer dritten bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Oligomer, insbesondere der obigen Formel (I), worin R1 einen Aminrest $-NR_3R_4$ oder einen über eine Amidbindung gebundenen Aminosäurerest $-NH-C(COOH)-R_6$ darstellt und R2 einen Aminrest $-NR_3R_4$, einen Alkoholrest $-OR_5$ oder $-OH$ darstellt.

Wie oben definiert kann der Rest R6 eine Seitenkette jeder natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellen. Der Aminosäurerest kann in der L- oder D-Konfiguration vorliegen, wobei die L-Konfiguration bevorzugt ist. Bevorzugt ist R6 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Phe, Met, Gly, Ser, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, His, Arg, Orn, Hcy, Hse, Hyp und Sar.

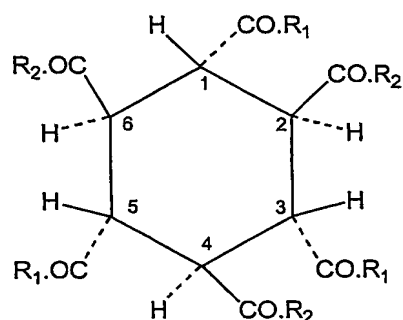
Bevorzugt sind die Reste R3, R4 und R5 gleich oder verschieden und sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl und 2- oder 3-Methoxypropyl.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der Formel (II):



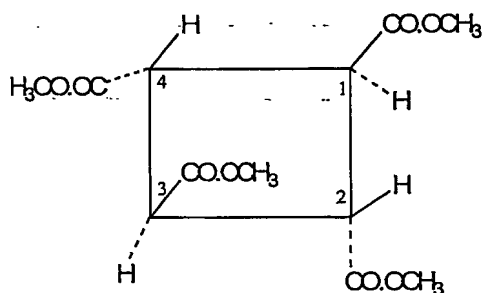
das als r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(alkoxycarbonyl)cyclobutan oder r-1,t-2,c-3,t-4-Cyclobutan-tetracarbonsäurealkylester bezeichnet werden kann,

oder entsprechend der Formel (III):



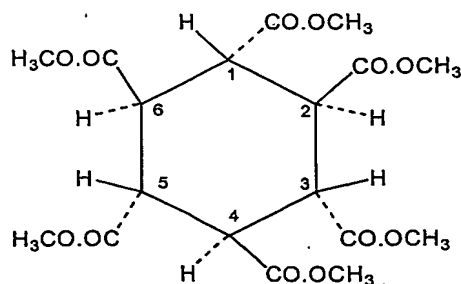
das als r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(alkoxycarbonyl)cyclohexan oder r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Cyclohexanhexacarbonsäurealkylester bezeichnet werden kann.

Am meisten bevorzugt betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der Formel (IIa):



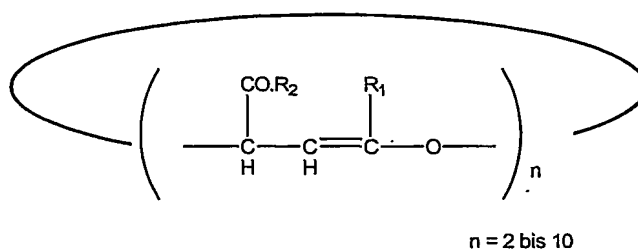
das als r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan oder r-1,t-2,c-3,t-4-Cyclobutantetracarbonsäuremethylester bezeichnet werden kann,

oder entsprechend der Formel (IIIa):



das als r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan oder r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Cyclohexanhexacarbonsäuremethylester bezeichnet werden kann.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein oxacarbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der folgenden Formel (IV):



worin die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind unter Aminresten (-NR3R4), Aminosäureresten -NH-C(COOH)-R6, Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten (-OR5) und einem Hydroxylrest,

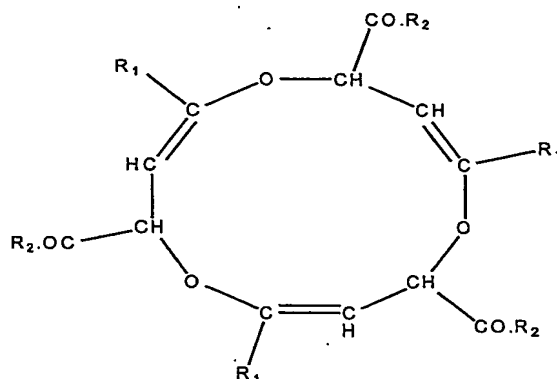
n eine ganze Zahl von 2 bis 10 einschließlich ist,

die Reste R3 und R4 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten, der Rest R5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten, und

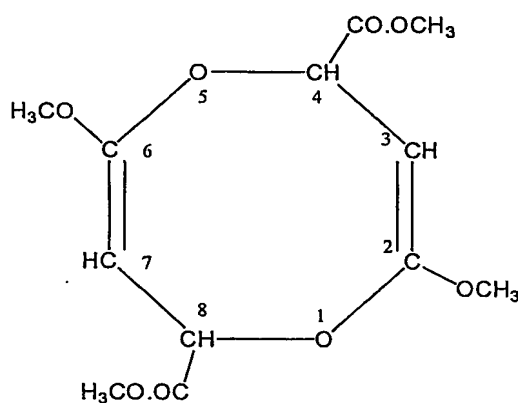
der Rest R6 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

Bevorzugt sind R1, R2, R3, R4, R5 und R6 wie oben definiert. Stärker bevorzugt sind R1 und R2 Alkoxyreste -OR5 oder Hydroxy und am meisten bevorzugt sind R1 und R2 Methoxy oder Ethoxy (R1 und R2 sind Alkoxy und R5 ist Methyl oder Ethyl). Der Index n ist bevorzugt 2 oder 3.

Gemäß einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform entspricht das oxacarbocyclische Fumarsäure-Oligomer bevorzugt der Formel (V)



worin R1 und R2 wie oben definiert sind, oder der Formel (VI)



Die Verbindung der Formel (VI) kann als Dimethyl2,6-dimethoxy-1,5-dioxacyclo-2,6-octadien-4,8-dicarboxylat oder Dimethyl2,6-dimethoxy-1,5-dioxacycloocta-2,6-dien-4,8-dicarboxylat bezeichnet werden.

Die erfindungsgemäßen carbocyclischen und oxacarbo-cyclischen Fumarsäure-Oligomere können über allgemein bekannte Verfahren zur Herstellung zyklischer Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung kann beispielsweise mit Hilfe bekannter Zyklisierungsmittel wie Borverbindungen, Polyphosphorsäuren etc. unter üblichen Bedingungen erfolgen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen carbocyclischen Fumarsäure-Oligomere über ein Photopolymerisationsverfahren hergestellt. Wie bei diesen Verfahren üblich wird die Polymerisation durch Bestrahlung der Monomere, meist in flüssiger Phase ggf. in Kombination mit einem hierfür geeigneten, üblichen Lösungsmittel, das gegenüber der Polymerisation inert ist wie einem Alkan, Cycloalkan oder aromatischen Lösungsmittel, mit Licht einer Wellenlänge von 200 bis 700 nm induziert. Falls gewünscht können übliche Polymerisationsinitiatoren wie Hydroperoxide, organische Peroxide, Benzoinmethylether, Benzyl oder Diacetyl etc. und/oder Sensibilisierungsmittel zugesetzt werden, bspw. um die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen. Zur Aktivierung der ethylenischen Unsatigungen der Fumarsäure-Monomereinheiten bzw. anderer entsprechender Monomereinheiten werden vorzugsweise Wellenlängen im UV- oder Blaulichtbereich verwendet.

Eine weitere bevorzugte Herstellungsmethode ist die sogenannte Metathese, die heute das Mittel der Wahl für gezielte Polymerisationen oder Ringschluss-Synthesen darstellt. Bei den als Metathesereaktionen bezeichneten Reaktionen handelt es sich im allgemeinen um von Schwermetallen katalysierte Zyklisierungen oder Polymerisationen. Einen allgemeinen Überblick gibt der Artikel „Die Olefinmetathese – neue Katalysatoren vergrößern das Anwendungspotential“ von M. Schuster und S. Blechert, Chemie in unserer Zeit, Nr.1, 2001.

Die Metathesereaktionen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Fumarsäure-Oligomere können unter Anwendung der üblichen Bedingungen und der üblichen Katalysatoren als homogene oder heterogene Reaktionen durchgeführt werden. Für die Katalysatoren sind beispielhaft die Katalysatoren auf Basis von Pd, Mo und Ru zu nennen, insbesondere der Grubb'sche Katalysator und der Schrock'sche Katalysator. Die Metathesen können in herkömmlichen Lösungsmitteln wie ggf. halogenierten Kohlenwasserstoffen, insbesondere Alkanen, Cycloalkanen, aromatischen Lösungsmitteln, aber auch Ethern, Estern, DMSO usw. durchgeführt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise unterhalb von Raumtemperatur, beispielsweise zwischen -20 und 10 °C.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen carbocyclischen Fumarsäure-Oligomere kann auch über Kombinationen der genannten Verfahren, beispielsweise zunächst über die Photopolymerisation zum Erhalt von cyclischen und/oder linearen Polymeren und anschließende Ringschlussmetathese, ggf. in Form der Abspaltung des zyklisierten Moleküls erfolgen (vgl. J. Pernerstorfer, M. Schuster und S. Blechert in „Cyclisation/cleavage of macrocycles by ring closing metathesis on solid support – confirmational studies“, Chem. Commun. 1997, 1949).

In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung eines wie oben definierten carbocyclischen Fumarsäure-Oligomeren zur Herstellung eines Arzneimittels. In einem dritten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung außerdem ein Arzneimittel, enthaltend ein wie oben definiertes Fumarsäure-Oligomer.

Vorzugsweise ist das Arzneimittel zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, in der Transplantationsmedizin, zur Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen und von NFkappaB beeinflussbaren Erkrankungen bestimmt. Das Arzneimittel ist vorzugsweise insbesondere bestimmt und geeignet

- (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Polyarthrit, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen, dem juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Tyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem Sjögren Syndrom (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis,
- (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (Host-versus-Graft-Reaktionen),
- (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder mitochondrialen Enzephalomyopathien, sowie
- (4) zur Therapie von NFkappaB vermittelten Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der progressiven systemischen Sklerodermie, der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Cutis marmorata (Livedo Reticularis), der Behcet-Disease, Panarteritis, Colitis ulcerosa, Vasculitis, der Osteo-

arthritis, Gicht, Atherosklerosis, der Reiter's Erkrankung, der bronchozentischen Granulomatose, Encephalitis-Typen, dem Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), der Sepsis, der Pneumonie, der Encephalomyelitis, der Anorexia nervosa, der Hepatitis (der akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis, der toxischen Hepatitis, der Alkoholhepatitis, der viralen Hepatitis, der Gelbsucht, der Leberinsuffizienz und der cytomegaloviralen Hepatitis), der Rennert T Lymphomatosis, der mesangialen Nephritis, der Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionsyndrom, der cytomegaloviralen Retinopathie, Adenoviralen Erkrankungen wie adenoviralen Erkältungserkrankungen, dem adenoviralen Pharyngoconjunctivalfieber, und der adenoviralen Ophthalmie, AIDS, dem Guillain-Barré-Syndrom, der postherpetischen oder postzoster Neuralgie, der inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, der Mononeuropathia multiplex, der Mukoviszidose, Morbus Bechterew, Barrett-Ösophagus, EBV-(Epstein-Barr-Virus)-Infektion, dem kardialen Remodeling, interstitiellen Zystitis, Diabetes mellitus Typ II, der Strahlensensibilisierung maligner Tumore, der Mehrfachresistenz maligner Zellen auf Chemotherapeutika, Granuloma annulare und Krebserkrankungen wie Mamma Karzinom, Kolonkarzinom, Melanom, primäres Leberzellkarzinom, Adenokarzinom, Kaposi Sarkom, Prostatakarzinom, Leukämie wie der akuten myeloidischen Leukämie, dem multiplen Myelom (Plasmozytom), Burkitt-Lymphom, und dem Castleman-Tumor.

Das Arzneimittel kann in für die orale, rektale, transdermale, ophtalmologische, nasale, pulmonale oder parenterale Applikation geeigneter Form vorliegen. Vorzugsweise ist das Arzneimittel für die orale Verabreichung geeignet. Es kann dann in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanopartikeln, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, in Kapseln gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln gefüllten Pellets, in Kapseln gefüllten Nanopartikeln oder in Kapseln gefülltem Pulver vorliegen. Vorzugsweise liegt das Arzneimittel in Form von Nanopartikeln, Mikropellets oder Mikrotabletten vor, die ggf. in Sachets oder Kapseln abgefüllt sein können. Diese Mikropellets oder Mikrotabletten weisen üblicherweise einen Durchmesser, ohne Beschichtung, von $\leq 5000 \mu\text{m}$ auf, vorzugsweise 300 bis $2000 \mu\text{m}$.

Bevorzugt können alle festen oralen Dosisformen mit einer magensaftresistenten Beschichtung versehen sein. Diese kann beispielsweise auf den Tabletten, Mikrotabletten Mikropellets etc. aufgebracht sein, kann aber auch auf diese enthaltenen Kapseln aufgetragen werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformen können grundsätzlich nach der klassischen Tablettiermethode aber auch über Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und über die Sprühtrocknungsmethode hergestellt werden. Ein magensaftresistenter Überzug kann, falls gewünscht, nach bekannten Verfahren in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur aufgetragen werden. Nach beendeter Trocknung kann anschliessend in der gleichen Apparatur ein Filmcoat aufgebracht werden. Bei Verwendung von Wirkstoffgemischen können auch Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt und diese, ggf. nach Befüllung, in den gewünschten Mengen gemischt werden.

Bei parenteraler Verabreichung liegt das Arzneimittel in hierfür geeigneter Form bspw. als sterile Lösung oder Emulsion vor. Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete Hilfsmittel sind dem Fachmann bekannt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält eine für den therapeutischen Zweck angemessene Menge an Oligomer. Diese kann von Fachmann anhand von Routineversuchen ermittelt werden. Üblicherweise wird das Arzneimittel eine Menge an Fumarsäure-Oligomer enthalten, die 10 bis 500 mg Fumarsäure, bevorzugt 30 bis 200 mg Fumarsäure und am meisten bevorzugt 100 mg Fumarsäure entspricht.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Oligomere bietet gegenüber der bekannten Verwendung der Monomere als Arzneimittelwirkstoffe den Vorteil, dass sie aufgrund des höheren Molekulargewichts weniger flüchtig sind und daher ein der Herstellung und Verarbeitung leichter zu handhaben sind. Sie bieten darüber hinaus den Vorteil, dass sie als synthetische Substanzen im Körper zunächst in körpereigene Substanzen überführt

werden müssen, was ihre Verweilzeit in Organismus erhöht. Dies erfolgt vermutlich durch Aufspaltung in die Monomeren. Aufgrund der Oligomerisation weisen sie außerdem den Vorteil auf, dass sie weniger reizend auf die Schleimhäute wirken und damit weniger Nebenwirkungen aufweisen.

Die Erfindung soll nun anhand der folgenden Beispiele veranschaulicht werden, die diese jedoch nicht beschränken sollen.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebs 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf üblicher Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent

denaturiert mit 2% Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Nach beendeter Trocknung wird anschliessend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschliessend auf den Wirkstoffgehalt analysiert, in Hartgelatine-Steckkapseln zum entsprechenden netto Gewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 24,70 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200), 3,00 kg Croscarmellose Natrium (AC-Di-SOL-SD-711), 2,50 kg Talkum, 0,10 kg Siliciumdioxid wasserfrei (Aerosil 200) und 1,00 kg Magnesiumstearat. Das gesamte Hilfsstoffgemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und homogen gemischt. Das Pulvergemisch wird anschliessend mittels Direkttablettierung zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

Als magensaftresistenter Ueberzug wird eine Lösung von 0,94 kg Eudragit L in Isopropanol hergestellt, die zusätzlich 0,07 kg Dibutylphthalat enthält. Diese Lösung wird auf die Tablettenkerne aufgesprüht. Danach wird eine Dispersion von 17,32 kg Eudragit L D-55 und einer Mischung aus 2,80 kg Mikrotalkum, 2,00 kg Macrogol 6000 und 0,07 kg Dimeticon in Wasser hergestellt und auf die Kerne aufgesprüht.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend auf den Wirkstoffgehalt analysiert, in Hartgelatine-Steckkapseln oder in Beutel zum entsprechenden netto Gewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Pellets in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2, c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30.0 mg r-1,t-2,c-3,t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Daneben wird 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon K-30 Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Der Rest der PVP Lösung wird mit 0,720 kg Eudragit E 12.5% Lösung gemischt und ganz auf die Pellets gesprüht. Die Pellets werden bis zum vollständigen Austrocknen bewegt.

Die Pellets werden mit Eudragit S 12.5% Lösung besprüht und mit Talk aufgetrocknet. Nach jedem Besprühungs-/Auftrocknungszyklus wird die Freisetzung des Wirkstoffes gemessen und Eudragit S 12.5% Lösung/Talkum weiter zugegeben bis eine Freisetzung gemäss Spezifikation erhalten wird.

Die magensaftresistenten Pellets werden danach auf den Wirkstoffgehalt analysiert, in Kapseln abgefüllt (auf das entsprechende netto Gewicht pro Kapsel).

Beispiel 4

Herstellung von magensaftresistenten Tabletten, enthaltend 120,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan

12,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschliessend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 19,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel®, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äusseren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschliessend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser gepresst.

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP®50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph.Helv.VII und 13,00 l Ethanol 94 Gewichtsprozent gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph.Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgeleert oder aufgesprüht.

Nach entsprechender Trocknung wird anschliessend ein Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E 12,5%® 4,800 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56® 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg, und Polyethylenglycol 6000 Ph.Helv.VII 0,120 kg in einem Lösungs-

mittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph.Helv.VII, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin[®]) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

Beispiel 5

Herstellung einer Suspension zur parenteralen Applikation, enthaltend 60,0 mg r-1, t-2, c-3, t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30.0 mg r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>mg/ml</u>
r-1, t-2, c-3, t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan	60.00
r-1, t-2, c-3, t-4, c-5, t-6 – Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan	30.00
Methylcellulose	0.25
Natriumcitrat, Dihydrat	30.00
Benzylalkohol	9.00
Methylparaben	1.80
Propylparaben	1.20
Wasser für Injektionszwecke	q.s.a.d. 1.00

Unter Verwendung von Standard-Techniken werden die oben genannten Inhaltsstoffe zu einer parenteralen Suspension verarbeitet.

Beispiel 6

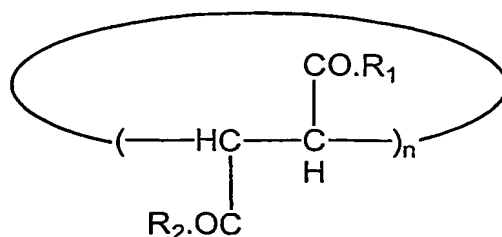
Herstellung einer Lösung zur parenteralen Applikation, enthaltend 30,0 mg r-1,t-2, c-3,t-4-Tetrakis (methoxycarbonyl)cyclobutan

<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>mg/ml</u>
r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan	30.00
Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	300.00
Natriumdihydrogenphosphat	10.00
Methylparaben	0.75
Monothioglycerol	2.00
Wasser für Injektionszwecke	q.s.a.d. 1.00

Unter Verwendung von Standard-Techniken werden die oben genannten Inhaltsstoffe zu einer parenteralen Lösung verarbeitet.

Patentansprüche

1. Carbocyclisches oder oxacarboyclisches Oligomer, bestehend aus 2 bis 10 von Fumarsäure und/oder deren Estern und/oder Amiden abgeleiteten Einheiten als wiederkehrende Einheiten.
2. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 1, erhalten durch Polymerisation der C-C-Doppelbindungen der Einheiten.
3. Oxacarboyclisches Fumarsäure-Oligomer nach Anspruch 1, erhalten durch polarisierte olefinische Polymerisation der C-C-Doppelbindungen und Carbonylgruppen und enthaltend Etherbrücken im Carbocyclus.
4. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin die Fumarsäure-Einheiten abgeleitet sind von Monomeren, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäure, Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoamiden, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, deren Salzen sowie Mischungen derselben.
5. Carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer nach Anspruch 1 oder 2, entsprechend der folgenden Formel (I):



worin die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Aminresten (-NR₃R₄), Aminosäureresten (-NH-CH(COOH)-R₆), Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten (-OR₅) und einem Hydroxylrest,

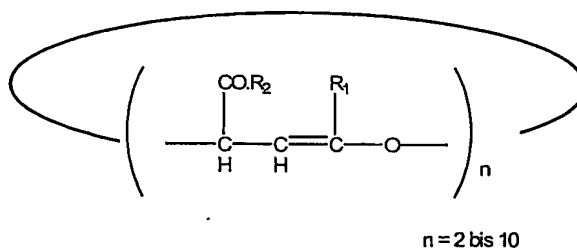
n eine ganze Zahl zwischen 2 und 10 ist,

die Reste R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten,

der Rest R₅ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten, und

der Rest R₆ die Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

6. Oxacarbocyclisches Fumarsäure-Oligomer nach Anspruch 1 oder 3, entsprechend der folgenden Formel (IV):



worin die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Aminresten (-NR₃R₄), Aminosäureresten (-NH-CH(COOH)-R₆), Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten (-OR₅) und einem Hydroxylrest,

n eine ganze Zahl zwischen 2 und 10 ist,

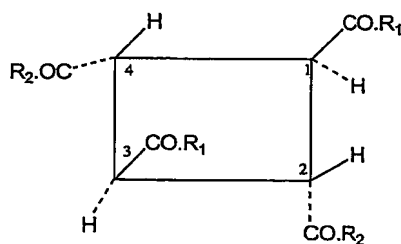
die Reste R3 und R4 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten,

der Rest R5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₂₄-Alkylresten, dem Phenylrest und C₆₋₁₀-Aralkylresten, und

der Rest R6 die Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

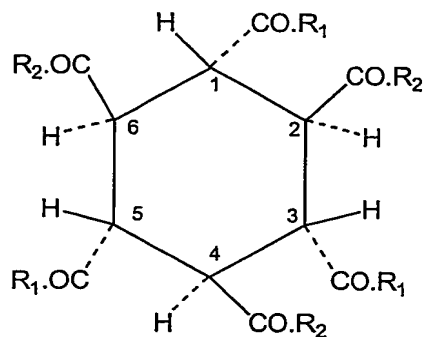
7. Oligomer nach Anspruch 5 oder 6, worin die Reste R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl und 2- oder 3-Methoxypropyl.
8. Oligomer nach Anspruch 5 oder 6, worin R1 einen Aminrest darstellt und R2 einen Alkoxyrest -OR5 oder -OH darstellt.
9. Oligomer nach Anspruch 5 oder 6, worin R1 und R2 unabhängig je einen Alkoxy- oder Hydroxylrest darstellen.
10. Oligomer nach Anspruch 9, worin R1 und R2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Phenoxy und Pentoxy.
11. Oligomer nach Anspruch 9, worin R1 und R2 beide Methoxy bedeuten.
12. Carbocyclisches oder Oxacarbo-cyclisches Oligomer nach einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend 2 bis 3 von Fumarsäure und/oder deren Estern und Amiden abgeleitete Einheiten.

13. Carbocyclisches Oligomer nach einem der vorstehenden Ansprüche, in dem alle die Reste R1 und R2 tragenden Carbonylgruppen als Substituenten in trans-Stellung zum jeweils benachbarten Substituenten angeordnet sind.
14. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 5, entsprechend der Formel (II):



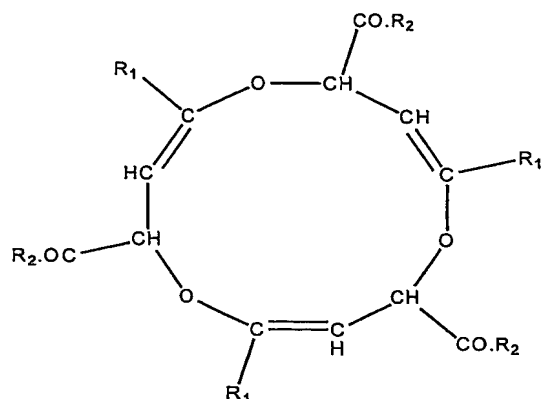
in der R1 und R2 wie in Anspruch 5 definiert sind.

15. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 5, entsprechend der Formel (III):



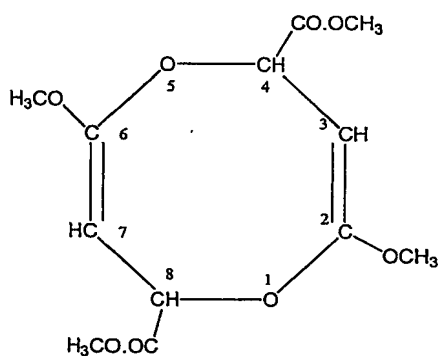
in der R1 und R2 wie in Anspruch 5 definiert sind.

17. Oxacarbocyclisches Oligomer nach Anspruch 6, entsprechend der Formel (IV):



in der R1 und R2 wie in Anspruch 6 definiert sind.

16. Oxacarbocyclisches Oligomer nach Anspruch 6, entsprechend der Formel (V)



18. Verwendung eines carbocyclischen oder oxacarbocyclischen Oligomeren nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.
19. Verwendung nach Anspruch 18, worin das Arzneimittel bestimmt ist zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, in der Transplantationsmedizin, zur Be-

handlung von mitochondrialen Erkrankungen und von NFkappaB beeinflussbaren Erkrankungen.

20. Arzneimittel, enthaltend ein Fumarsäure-Oligomer nach einem der Ansprüche 1 bis 17.
21. Arzneimittel nach Anspruch 20, wobei das Arzneimittel in für die orale, rektale, transdermale, dermale, ophtalmologische, nasale, pulmonale oder parenterale Applikation geeigneter Form vorliegt.
22. Arzneimittel nach Anspruch 20, worin das Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanopartikeln, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, in Kapseln gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln gefüllten Pellets, in Kapseln gefüllten Nanopartikeln oder in Kapseln gefülltem Pulver vorliegt.
23. Arzneimittel nach Anspruch 22, worin das Arzneimittel in Form von Nanopartikeln, Mikropellets oder Mikrotabletten vorliegt, die ggf. in Sachets oder Kapseln abgefüllt sein können.
24. Arzneimittel nach Anspruch 22, worin die festen oralen Dosisformen mit einer magensaftresistenten Beschichtung versehen sind.
25. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 20 bis 24, das eine Menge an Fumarsäure-Oligomer enthält, entsprechend 10 bis 500 mg Fumarsäure.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 20, zur Herstellung eines Arzneimittels
 - (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Polyarthritis, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-

- Reaktionen, dem juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Tyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem Sjögren Syndrom (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis,
- (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin,
 - (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder mitochondrialen Enzephalomyopathien, sowie
 - (4) zur Therapie von NFkappaB vermittelten Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der progressiven systemischen Sklerodermie, der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Cutis marmorata (Livedo Reticularis), der Behcet-Disease, Panarteritis, Colitis ulcerosa, Vasculitis, der Osteoarthritis, Gicht, Atherosklerosis, der Reiter's Erkrankung, der bronchozentischen Granulomatose, Encephalitis-Typen, dem Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), der Sepsis, der Pneumonie, der Encephalomyelitis, der Anorexia nervosa, der Hepatitis (der akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis, der toxischen Hepatitis, der Alkoholhepatitis, der viralen Hepatitis, der Gelbsucht, der Leberinsuffizienz und der cytomegaloviralen Hepatitis), der Rennert T Lymphomatosis, der mesangialen Nephritis, der Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, der cytomegaloviralen Retinopathie, Adenoviralen Erkrankungen wie adenoviralen Erkältungserkrankungen, dem adenoviralen Pharyngoconjunctivalfieber, und der adenoviralen Ophthalmie, AIDS, dem Guillain-Barré-Syndrom, der postherpetischen oder postzoster Neuralgie, der inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, der Mononeuropathia multiplex, der Mukoviszidose, Morbus Bechterew, Barrett-Ösophagus, EBV-(Epstein-Barr-Virus)-Infektion, dem kardialen Remodeling, interstitiellen Zystitis, Diabetes mellitus Typ II, der Strahlensensibilisierung maligner Tumore, der Mehrfachresistenz maligner Zellen auf Chemotherapeutika, Granuloma annulare und Krebserkrankungen wie

Mamma Karzinom, Kolonkarzinom, Melanom, primäres Leberzellkarzinom, Adenokarzinom, Kaposi Sarkom, Prostatakarzinom, Leukämie wie der akuten myeloischen Leukämie, dem multiplen Myelom (Plasmozytom), Burkitt-Lymphom, und den Castleman-Tumor.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/087174 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 69/74**,
69/75, C07D 321/12, A61K 31/215, 31/194, 31/16,
31/357, A61P 3/00, 19/00, 21/00, 25/14, 25/16, 25/28,
35/00, 43/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/003498

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. April 2003 (03.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 17 314.1 18. April 2002 (18.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Haldenstrasse 24 a,
CH-6006 Luzern (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra,
Kumar [CH/CH]; Altstetterstrasse 278, CH-8047 Zürich
(CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Haldenstrasse
24, CH-6006 Luzern (CH).

(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse
16, 81677 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 8. Januar 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOCYCLIC AND OXACARBOCYCLIC FUMARIC ACID OLIGOMERS

(54) Bezeichnung: CARBOCYCLISCHE UND OXACARBOCYCLISCHE FUMARSÄURE-OLIGOMERE

(57) Abstract: The invention relates to defined carbocyclic and oxacarbo-cyclic fumaric acid oligomers. The invention also relates to the use thereof for producing a drug and to drugs comprising the inventive compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarbo-cyclische Fumasäure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.



WO 2003/087174 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C69/74 C07C69/75 C07D321/12 A61K31/215 A61K31/194
A61K31/16 A61K31/357 A61P3/00 A61P19/00 A61P21/00
A61P25/14 A61P25/16 A61P25/28 A61P35/00 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 920 837 A (GLOXHUBER CHRISTIAN ET AL) 18 November 1975 (1975-11-18) abstract claim 1 column 1, line 21 - line 51 example 4 column 3, paragraph 2 - paragraph 3 ---	1,2,4,5, 7,9,12, 18-26
X	US 4 086 334 A (SCHMIDT-DUNKER MANFRED ET AL) 25 April 1978 (1978-04-25) abstract column 1 -column 2 column 10, paragraph 3 - paragraph 4 examples 9-12 --- -/--	1,2,4,5, 7,9,12, 18,20-25

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 2003

Date of mailing of the international search report

31.10.2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03498

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 25 43 351 A (HENKEL & CIE GMBH) 7 April 1977 (1977-04-07) page 4, paragraph 3 -page 5, paragraph 3 ---	1,2,4,5, 7,9,12
X	US 3 139 395 A (GRIFFIN GARY W) 30 June 1964 (1964-06-30) column 1, paragraph 2 examples 3,6 ---	1,2,4,5, 7,9-14
X	US 3 253 016 A (WALTER GRIFFIN GARY) 24 May 1966 (1966-05-24) column 1, paragraph 2 claim 1 ---	1,2,4,5, 7,9-14
X	DE 22 12 369 A (BASF AG) 20 September 1973 (1973-09-20) page 2, paragraph 3 ---	1,2,4,5, 7-9,12, 13,15
X	US 5 042 986 A (KITCHENS JOHN D ET AL) 27 August 1991 (1991-08-27) abstract column 3, paragraph 2 claim 1 ---	1,2,4,5, 7-9, 12-14
X	GRIFFIN GW, VELLTURO AF, FURUKAWA K: "The Chemistry of Photodimers of Maleic and Fumaric Acid Derivatives. I. Dimethyl Fumarate Dimer" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 83, 1961, pages 2725-2728, XP002245338 page 2725, right-hand column, last paragraph -page 2726, left-hand column, paragraph 1 page 2727, right-hand column, paragraph 4 - paragraph 6 ---	1,2,4,5, 7,9-14
X	FARINA M, GRASSI M, DI SILVESTRO G: "Stereochemical Study of 1,2,3,4,5,6-Hexakis(methoxycarbonyl)cyclohexanes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 107, 1985, pages 5100-5104, XP002245339 the whole document ---	1,2,4,5, 7,9-13, 15
X	DE 24 17 788 A (BASF AG) 30 October 1975 (1975-10-30) example 6 ---	1,2,4,5, 12

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03498

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 1 563 486 A (BASF AG) 11 April 1969 (1969-04-11) page 1 example 1	1,2,4,5, 7,9,12
X	WO 95 21815 A (ABBOTT LAB) 17 August 1995 (1995-08-17) claims 1,22-27	1,2,4,5, 7,8,12, 18-26
X	WO 95 12572 A (ABBOTT LAB) 11 May 1995 (1995-05-11) claims 1,22,24	1,2,4,5, 7,8,12, 18-26
A	EP 0 312 697 A (JOSHI RAJENDRA K DR ;SPEISER PETER P (CH)) 26 April 1989 (1989-04-26) cited in the application abstract claim 1	18-26
A	DE 100 00 577 A (FUMAPHARM AG MURI) 26 July 2001 (2001-07-26) cited in the application abstract column 3, line 26 - line 33 claim 1	18-26
A	DE 197 21 099 A (FUMAPHARM AG) 26 November 1998 (1998-11-26) cited in the application abstract page 2, line 36 -page 3, line 19 claim 1	18-26
A	DE 198 53 487 A (FUMAPHARM AG MURI) 25 May 2000 (2000-05-25) cited in the application abstract page 3, line 27 - line 30 claims 1-5	18-26
A	DE 198 39 566 A (FUMAPHARM AG) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application abstract page 3, line 7 - line 12 claim 1	18-26
A	DE 25 30 372 A (SCHWECKENDIEK WALTER DR) 13 January 1977 (1977-01-13) cited in the application claim 1	18-26
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03498

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 21565 A (BLASS JOHN P ; CORNELL RES FOUNDATION INC (US)) 6 May 1999 (1999-05-06) abstract page 5, line 9 - line 14 page 9, line 25 - page 10, line 12 claims 1,2,29 figure 1 example 2	18-26
A	WO 89 01930 A (DEXTER BIOTECHNICS) 9 March 1989 (1989-03-09) abstract	18-26
A	WO 01 51047 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 19 July 2001 (2001-07-19) abstract	18-26
A	WO 00 30622 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 2 June 2000 (2000-06-02) abstract	18-26
A	WO 00 23068 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 27 April 2000 (2000-04-27) abstract	18-26
A	WO 00 12072 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 9 March 2000 (2000-03-09) abstract	18-26
A	WO 99 49858 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 7 October 1999 (1999-10-07) abstract	18-26
A	WO 98 52549 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 26 November 1998 (1998-11-26) abstract	18-26
A	WO 94 28883 A (BROWN RAYMOND K) 22 December 1994 (1994-12-22) abstract	18-26
A	EP 0 188 749 A (JOSHI RAJENDRA K DR ; SPEISER PETER P (CH)) 30 July 1986 (1986-07-30) abstract page 4 page 6 claims 1,3	18-26
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03498

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 424 332 A (SPEISER PETER P ET AL) 13 June 1995 (1995-06-13) abstract ---	18-26
A	DE 26 21 214 A (KORONIS GMBH CHEMISCH PHARMAZE) 17 November 1977 (1977-11-17) claim 1 ---	18-26
A	DE 38 34 794 A (SCHIELEIN F) 19 April 1990 (1990-04-19) abstract claims 1,2 ---	18-26
A	SEBÖK B ET AL: "Effect of Fumaric Acid, Its Dimethylester, and Topical Antipsoriatic Drugs on Epidermal Differentiation in the Mouse Tail Model" SKIN PHARMACOLOGY, S. KARGER, BASEL, CH, vol. 9, no. 2, 1 March 1996 (1996-03-01), pages 99-103, XP002088946 ISSN: 1011-0283 abstract table 1 ---	18-26
A	BAYARD W ET AL: "Perorale Langzeitbehandlung der Psoriasis mit Fumarsäurederivaten" HAUTARZT, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 5, no. 38, 1987, pages 279-285, XP002076555 ISSN: 0017-8470 abstract ---	18-26
A	ALTMAYER P ET AL: "Systemic therapy of psoriasis !. SYSTEMISCHE THERAPIE DER PSORIASIS" T&E DERMATOLOGIE, BRAUN, KARLSRUHE, DE, vol. 27, no. 6, 1997, pages 380-382,384, XP002107172 ISSN: 0939-0448 page 380, left-hand column, paragraph 2 -page 381, right-hand column, paragraph 1 ---	18-26
A	HUNZIKER T ET AL: "Psoriasis, eine Autoimmunkrankheit?" THERAPEUTISCHE UMSCHAU, VERLAG HANS HUBER, BERN, CH, vol. 50, no. 2, 1993, pages 110-113, XP002088941 ISSN: 0040-5930 page 112, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 2 ---	18-26

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03498

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 959 389 A (SPEISER PETER P ET AL) 25 September 1990 (1990-09-25) abstract claims 1,2 ---	18-26
A	MAIER, M.E.: "Synthesis of Medium-Sized Rings by the Ring-Closing Metathesis Reaction" ANGEW. CHEM. IND. ED., vol. 39, no. 12, 2000, pages 2073-2077, XP002257238 page 2073, left-hand column, line 7 - line 10 ---	18-26
P,A	DE 101 01 307 A (FUMAPHARM AG MURI) 1 August 2002 (2002-08-01) cited in the application abstract paragraph '0013! claim 1 ---	18-26
P,A	WO 02 055063 A (FUMAPHARM AG ;JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS-PETER (CH)) 18 July 2002 (2002-07-18) abstract ---	18-26
P,A	WO 02 055066 A (PETZELBAUER PETER ;FUMAPHARM AG (CH); JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); S) 18 July 2002 (2002-07-18) abstract -----	18-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/03498

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 2, 4, 5, 13-15 and in part 1, 7-12, 18-26

carbocyclic fumaric acid oligomers according to Formula (I) and esters thereof and/or amides and the use of the aforesaid compounds to manufacture a drug (1) for therapy of an autoimmune disease, as defined in Claim 26(1), (2) for use in transplantation medicine, (3) for therapy of mitochondrial diseases, as defined in Claim 26(3), and (4) for therapy of diseases conveyed by NFkappaB, as defined in Claim 26(4).

2. Claims 3, 6, 16, 17 and in part 1, 7-12, 18-26

oxacarboxylic fumaric acid oligomers according to Formula (IV) and esters thereof and/or amides and the use of the aforesaid compounds to manufacture a drug (1) for therapy of an autoimmune disease, as defined in Claim 26(1), (2) for use in transplantation medicine, (3) for therapy of mitochondrial diseases, as defined in Claim 26(3), and (4) for therapy of diseases conveyed by NFkappaB, as defined in Claim 26(4).

Continuation of I.2

Claim 19 relates to a drug for treatment of autoimmune diseases, mitochondrial diseases and diseases influenced by NFkappaB. This etiological definition of possible medical indications for a second medical use appears unclear (PCT Article 6) because it is not clear beyond a doubt what pathological conditions (diseases) are covered by this definition. It is also unclear to what purpose the claimed compounds are to be used in transplantation medicine.

In addition, the subject matter of Claim 19 in its current scope does not appear to be, to that extent, supported by or disclosed in the description, as required under PCT Article 5 and 6.

The search was therefore limited to those autoimmune diseases, mitochondrial diseases, diseases influenced by NFkappaB and uses in transplantation medicine that appear to be unambiguously encompassed by this definition according to the present application, that is those diseases that are specified in Claim 26, and the use for reducing or avoiding host-versus-graft reactions in transplantation medicine (page 11, fifth paragraph).

Observation:

Claim 4 of the present application relates in part to carbocyclic fumaric acids according to Claim 3. However, Claim 3 pertains not to carbocyclic, but exclusively to oxacarbo-cyclic oligomers.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3920837	A	18-11-1975	DE 2343197 A1 AT 331418 B AT 689374 A BE 819190 A1 CA 1032081 A1 CH 597861 A5 FR 2242084 A1 GB 1426970 A JP 1138597 C JP 50049440 A JP 57029444 B NL 7410371 A SE 411512 B SE 7409944 A	13-03-1975 25-08-1976 15-11-1975 26-02-1975 30-05-1978 14-04-1978 28-03-1975 03-03-1976 11-03-1983 02-05-1975 23-06-1982 03-03-1975 14-01-1980 28-02-1975
US 4086334	A	25-04-1978	DE 2553962 A1 DE 2553963 A1 DE 2553964 A1 AT 347578 B AT 885676 A AU 2010176 A DK 506476 A FR 2333515 A1 GB 1571279 A JP 52083957 A NL 7612673 A SE 7612534 A ZA 7607140 A AU 514653 B2 BE 848908 A1	08-06-1977 08-06-1977 16-06-1977 10-01-1979 15-05-1978 08-06-1978 02-06-1977 01-07-1977 09-07-1980 13-07-1977 03-06-1977 02-06-1977 30-11-1977 19-02-1981 31-05-1977
DE 2543351	A	07-04-1977	DE 2543351 A1	07-04-1977
US 3139395	A	30-06-1964	US 3203973 A US 3253016 A US 3203886 A	31-08-1965 24-05-1966 31-08-1965
US 3253016	A	24-05-1966	US 3139395 A US 3203973 A US 3203886 A	30-06-1964 31-08-1965 31-08-1965
DE 2212369	A	20-09-1973	DE 2212369 A1 AT 320610 B BE 796549 A1 CA 987340 A1 CH 574894 A5 FR 2175822 A1 GB 1422726 A IT 979388 B JP 49000249 A NL 7303375 A	20-09-1973 25-02-1975 10-09-1973 13-04-1976 30-04-1976 26-10-1973 28-01-1976 30-09-1974 05-01-1974 18-09-1973
US 5042986	A	27-08-1991	NONE	
DE 2417788	A	30-10-1975	DE 2417788 A1	30-10-1975
FR 1563486	A	11-04-1969	BE 715425 A CH 488647 A	20-11-1968 15-04-1970

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 1563486	A	DE 1618162 B1 GB 1216699 A	19-05-1971 23-12-1970
WO 9521815	A 17-08-1995	WO 9521815 A1 US 5631401 A	17-08-1995 20-05-1997
WO 9512572	A 11-05-1995	AT 177420 T CA 2152822 A1 DE 69417012 D1 DE 69417012 T2 DK 677039 T3 EP 0677039 A1 ES 2130452 T3 GR 3030342 T3 JP 8505646 T WO 9512572 A1 US 5783593 A	15-03-1999 11-05-1995 15-04-1999 07-10-1999 27-09-1999 18-10-1995 01-07-1999 30-09-1999 18-06-1996 11-05-1995 21-07-1998
EP 0312697	A 26-04-1989	US 4959389 A AT 88342 T DE 3880421 D1 EP 0312697 A2 EP 0518388 A2 ES 2054735 T3 IL 88011 A US 5424332 A	25-09-1990 15-05-1993 27-05-1993 26-04-1989 16-12-1992 16-08-1994 07-10-1994 13-06-1995
DE 10000577	A 26-07-2001	DE 10000577 A1 AU 3156601 A BG 106685 A BR 0016935 A CA 2390886 A1 CN 1433303 T CZ 20021522 A3 EE 200200333 A WO 0151047 A1 EP 1248606 A1 HU 0204182 A2 SK 6522002 A3 US 2003013761 A1	26-07-2001 24-07-2001 31-01-2003 01-04-2003 19-07-2001 30-07-2003 16-10-2002 15-08-2003 19-07-2001 16-10-2002 28-04-2003 06-11-2002 16-01-2003
DE 19721099	A 26-11-1998	DE 19721099 A1 AT 232093 T AU 730441 B2 AU 7213698 A BG 103335 A BR 9809655 A CA 2248955 A1 CN 1257426 T CZ 9901080 A3 DE 59807122 D1 DK 980242 T3 EE 9900535 A WO 9852549 A2 EP 0980242 A2 ES 2190588 T3 HU 0001684 A2 JP 2000513023 T	26-11-1998 15-02-2003 08-03-2001 11-12-1998 28-04-2000 11-07-2000 20-05-1997 21-06-2000 11-08-1999 13-03-2003 14-04-2003 15-06-2000 26-11-1998 23-02-2000 01-08-2003 28-09-2000 03-10-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19721099	A		NO 991342 A NZ 501755 A PL 335381 A1 RU 2197963 C2 SI 980242 T1 SK 41599 A3 TR 9902587 T2 US 6436992 B1	16-11-1999 27-07-2001 25-04-2000 10-02-2003 30-06-2003 11-12-2000 21-08-2000 20-08-2002
DE 19853487	A	25-05-2000	DE 19853487 A1 AT 242633 T AU 752733 B2 AU 1157200 A BG 105396 A BR 9914606 A CA 2346438 A1 CN 1325302 T CZ 20010939 A3 DE 59905954 D1 DK 1131065 T3 EE 200100266 A WO 0030622 A2 EP 1131065 A2 HU 0103182 A2 JP 2002530324 T NO 20011242 A PL 348147 A1 SK 5762001 A3 TR 200101204 T2 US 2003018072 A1 US 6509376 B1	25-05-2000 15-06-2003 26-09-2002 13-06-2000 31-12-2001 03-07-2001 02-06-2000 05-12-2001 15-05-2002 17-07-2003 25-08-2003 16-12-2002 02-06-2000 12-09-2001 28-01-2002 17-09-2002 18-05-2001 06-05-2002 05-03-2002 21-09-2001 23-01-2003 21-01-2003
DE 19839566	A	09-03-2000	DE 19839566 A1 AT 241353 T AU 746958 B2 AU 5737899 A BG 104679 A BR 9908722 A CA 2322188 A1 CN 1316901 T DE 59905763 D1 DK 1107749 T3 EE 200000654 A WO 0012072 A2 EP 1107749 A2 HU 0101854 A2 JP 2002525276 T NO 20006462 A NZ 506573 A PL 347359 A1 SI 1107749 T1 SK 2572001 A3 TR 200002475 T2 US 6359003 B1	09-03-2000 15-06-2003 09-05-2002 21-03-2000 28-02-2001 16-10-2001 09-03-2000 10-10-2001 03-07-2003 18-08-2003 15-04-2002 09-03-2000 20-06-2001 28-11-2001 13-08-2002 30-04-2001 25-10-2002 08-04-2002 31-08-2003 09-05-2002 21-03-2001 19-03-2002
DE 2530372	A	13-01-1977	DE 2530372 A1 DE 2703964 A1	13-01-1977 03-08-1978

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9921565	A	06-05-1999	AU 760140 B2 08-05-2003
			AU 9213998 A 17-05-1999
			CA 2306875 A1 06-05-1999
			EP 1032403 A1 06-09-2000
			JP 2001521002 T 06-11-2001
			WO 9921565 A1 06-05-1999
			US 2003176365 A1 18-09-2003
			US 6537969 B1 25-03-2003
WO 8901930	A	09-03-1989	IL 83775 A 15-12-1991
			AT 124681 T 15-07-1995
			AU 2423788 A 31-03-1989
			AU 618759 B2 09-01-1992
			CA 1340005 C 18-08-1998
			DE 3854121 D1 10-08-1995
			DE 3854121 T2 21-03-1996
			DK 218189 A 03-07-1989
			EP 0328634 A1 23-08-1989
			FI 891986 A 26-04-1989
			IN 167848 A1 29-12-1990
			JP 7045451 B 17-05-1995
			JP 2501072 T 12-04-1990
			NO 891703 A 25-04-1989
			WO 8901930 A1 09-03-1989
			US 5242905 A 07-09-1993
			US 5214196 A 25-05-1993
			ZA 8806097 A 28-06-1989
WO 0151047	A	19-07-2001	DE 10000577 A1 26-07-2001
			AU 3156601 A 24-07-2001
			BG 106685 A 31-01-2003
			BR 0016935 A 01-04-2003
			CA 2390886 A1 19-07-2001
			CN 1433303 T 30-07-2003
			CZ 20021522 A3 16-10-2002
			EE 200200333 A 15-08-2003
			WO 0151047 A1 19-07-2001
			EP 1248606 A1 16-10-2002
			HU 0204182 A2 28-04-2003
			SK 6522002 A3 06-11-2002
			US 2003013761 A1 16-01-2003
WO 0030622	A	02-06-2000	DE 19853487 A1 25-05-2000
			AT 242633 T 15-06-2003
			AU 752733 B2 26-09-2002
			AU 1157200 A 13-06-2000
			BG 105396 A 31-12-2001
			BR 9914606 A 03-07-2001
			CA 2346438 A1 02-06-2000
			CN 1325302 T 05-12-2001
			CZ 20010939 A3 15-05-2002
			DE 59905954 D1 17-07-2003
			DK 1131065 T3 25-08-2003
			EE 200100266 A 16-12-2002
			WO 0030622 A2 02-06-2000
			EP 1131065 A2 12-09-2001
			HU 0103182 A2 28-01-2002
			JP 2002530324 T 17-09-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0030622	A		NO 20011242 A PL 348147 A1 SK 5762001 A3 TR 200101204 T2 US 2003018072 A1 US 6509376 B1	18-05-2001 06-05-2002 05-03-2002 21-09-2001 23-01-2003 21-01-2003
WO 0023068	A	27-04-2000	DE 19848260 A1 AT 222760 T AU 745889 B2 AU 6090699 A BG 104836 A BR 9910267 A CA 2329543 A1 CN 1323206 T DE 59902490 D1 DK 1123092 T3 EE 200100030 A WO 0023068 A2 EP 1123092 A2 ES 2182568 T3 HU 0103999 A2 JP 2002527475 T NO 20005239 A NZ 508065 A PL 344528 A1 PT 1123092 T SI 1123092 T1 SK 5392001 A3 TR 200003505 T2 US 6355676 B1	18-05-2000 15-09-2002 11-04-2002 08-05-2000 30-04-2001 09-01-2001 27-04-2000 21-11-2001 02-10-2002 14-10-2002 17-06-2002 27-04-2000 16-08-2001 01-03-2003 28-02-2002 27-08-2002 21-05-2001 29-08-2003 05-11-2001 31-01-2003 31-12-2002 06-08-2001 23-07-2001 12-03-2002
WO 0012072	A	09-03-2000	DE 19839566 A1 AT 241353 T AU 746958 B2 AU 5737899 A BG 104679 A BR 9908722 A CA 2322188 A1 CN 1316901 T DE 59905763 D1 DK 1107749 T3 EE 200000654 A WO 0012072 A2 EP 1107749 A2 HU 0101854 A2 JP 2002525276 T NO 20006462 A NZ 506573 A PL 347359 A1 SI 1107749 T1 SK 2572001 A3 TR 200002475 T2 US 6359003 B1	09-03-2000 15-06-2003 09-05-2002 21-03-2000 28-02-2001 16-10-2001 09-03-2000 10-10-2001 03-07-2003 18-08-2003 15-04-2002 09-03-2000 20-06-2001 28-11-2001 13-08-2002 30-04-2001 25-10-2002 08-04-2002 31-08-2003 09-05-2002 21-03-2001 19-03-2002
WO 9949858	A	07-10-1999	DE 19814358 A1 AT 219936 T AU 745281 B2	07-10-1999 15-07-2002 21-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9949858	A	AU 2159399 A	18-10-1999
		BG 104566 A	31-01-2001
		BR 9815772 A	21-11-2000
		CA 2283915 C	03-12-2002
		CN 1284870 T	21-02-2001
		CZ 20003086 A3	15-11-2000
		DE 59804704 D1	08-08-2002
		DK 1059920 T3	14-10-2002
		EE 200000440 A	17-12-2001
		WO 9949858 A1	07-10-1999
		EP 1059920 A1	20-12-2000
		ES 2179551 T3	16-01-2003
		HU 0103234 A2	28-01-2002
		JP 2002509883 T	02-04-2002
		NO 20002872 A	06-06-2000
		NZ 505341 A	26-04-2002
		PL 341240 A1	26-03-2001
		PT 1059920 T	29-11-2002
		RU 2197233 C2	27-01-2003
		SI 1059920 T1	31-10-2002
		SK 7922000 A3	18-01-2001
		TR 200001829 T2	21-11-2000
		US 6277882 B1	21-08-2001
WO 9852549	A	DE 19721099 A1	26-11-1998
		AT 232093 T	15-02-2003
		AU 730441 B2	08-03-2001
		AU 7213698 A	11-12-1998
		BG 103335 A	28-04-2000
		BR 9809655 A	11-07-2000
		CA 2248955 A1	20-05-1997
		CN 1257426 T	21-06-2000
		CZ 9901080 A3	11-08-1999
		DE 59807122 D1	13-03-2003
		DK 980242 T3	14-04-2003
		EE 9900535 A	15-06-2000
		WO 9852549 A2	26-11-1998
		EP 0980242 A2	23-02-2000
		ES 2190588 T3	01-08-2003
		HU 0001684 A2	28-09-2000
		JP 2000513023 T	03-10-2000
		NO 991342 A	16-11-1999
		NZ 501755 A	27-07-2001
		PL 335381 A1	25-04-2000
		RU 2197963 C2	10-02-2003
		SI 980242 T1	30-06-2003
		SK 41599 A3	11-12-2000
		TR 9902587 T2	21-08-2000
		US 6436992 B1	20-08-2002
WO 9428883	A	AU 7060394 A	03-01-1995
		CA 2164837 A1	22-12-1994
		DE 4494231 T0	17-10-1996
		GB 2294637 A ,B	08-05-1996
		WO 9428883 A1	22-12-1994
EP 0188749	A	CH 664150 A5	15-02-1988
		AT 61333 T	15-03-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03498

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0188749	A		CA 1310959 C	01-12-1992
			CA 1322556 C2	28-09-1993
			DE 3582052 D1	11-04-1991
			EP 0188749 A2	30-07-1986
			IL 77537 A	14-01-1993
			IL 98128 A	13-05-1993
			US 5149695 A	22-09-1992
			US 4851439 A	25-07-1989
			US 5451667 A	19-09-1995
US 5424332	A	13-06-1995	US 4959389 A	25-09-1990
			AT 88342 T	15-05-1993
			DE 3880421 D1	27-05-1993
			EP 0312697 A2	26-04-1989
			EP 0518388 A2	16-12-1992
			ES 2054735 T3	16-08-1994
			IL 88011 A	07-10-1994
DE 2621214	A	17-11-1977	DE 2621214 A1	17-11-1977
DE 3834794	A	19-04-1990	DE 3834794 A1	19-04-1990
US 4959389	A	25-09-1990	AT 88342 T	15-05-1993
			DE 3880421 D1	27-05-1993
			EP 0312697 A2	26-04-1989
			EP 0518388 A2	16-12-1992
			ES 2054735 T3	16-08-1994
			IL 88011 A	07-10-1994
			US 5424332 A	13-06-1995
DE 10101307	A	01-08-2002	DE 10101307 A1	01-08-2002
			CA 2425599 A1	10-04-2003
			CA 2428075 A1	18-07-2002
			WO 02055066 A1	18-07-2002
			WO 02055063 A2	18-07-2002
			WO 02055067 A2	18-07-2002
WO 02055063	A	18-07-2002	DE 10101307 A1	01-08-2002
			CA 2425599 A1	10-04-2003
			CA 2428075 A1	18-07-2002
			WO 02055066 A1	18-07-2002
			WO 02055063 A2	18-07-2002
			WO 02055067 A2	18-07-2002
WO 02055066	A	18-07-2002	DE 10101307 A1	01-08-2002
			CA 2425599 A1	10-04-2003
			CA 2428075 A1	18-07-2002
			WO 02055066 A1	18-07-2002
			WO 02055063 A2	18-07-2002
			WO 02055067 A2	18-07-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07C69/74	C07C69/75	C07D321/12	A61K31/215	A61K31/194
	A61K31/16	A61K31/357	A61P3/00	A61P19/00	A61P21/00
	A61P25/14	A61P25/16	A61P25/28	A61P35/00	A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 920 837 A (GLOXHUBER CHRISTIAN ET AL) 18. November 1975 (1975-11-18) Zusammenfassung Anspruch 1 Spalte 1, Zeile 21 - Zeile 51 Beispiel 4 Spalte 3, Absatz 2 - Absatz 3 ---	1,2,4,5, 7,9,12, 18-26
X	US 4 086 334 A (SCHMIDT-DUNKER MANFRED ET AL) 25. April 1978 (1978-04-25) Zusammenfassung Spalte 1 - Spalte 2 Spalte 10, Absatz 3 - Absatz 4 Beispiele 9-12 --- -/-	1,2,4,5, 7,9,12, 18,20-25

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Oktober 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31. 10. 2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Langer, O

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 25 43 351 A (HENKEL & CIE GMBH) 7. April 1977 (1977-04-07) Seite 4, Absatz 3 -Seite 5, Absatz 3 ---	1,2,4,5, 7,9,12
X	US 3 139 395 A (GRIFFIN GARY W) 30. Juni 1964 (1964-06-30) Spalte 1, Absatz 2 Beispiele 3,6 ---	1,2,4,5, 7,9-14
X	US 3 253 016 A (WALTER GRIFFIN GARY) 24. Mai 1966 (1966-05-24) Spalte 1, Absatz 2 Anspruch 1 ---	1,2,4,5, 7,9-14
X	DE 22 12 369 A (BASF AG) 20. September 1973 (1973-09-20) Seite 2, Absatz 3 ---	1,2,4,5, 7-9,12, 13,15
X	US 5 042 986 A (KITCHENS JOHN D ET AL) 27. August 1991 (1991-08-27) Zusammenfassung Spalte 3, Absatz 2 Anspruch 1 ---	1,2,4,5, 7-9, 12-14
X	GRIFFIN GW, VELLTURO AF, FURUKAWA K: "The Chemistry of Photodimers of Maleic and Fumaric Acid Derivatives. I. Dimethyl Fumarate Dimer" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 83, 1961, Seiten 2725-2728, XP002245338 Seite 2725, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 2726, linke Spalte, Absatz 1 Seite 2727, rechte Spalte, Absatz 4 - Absatz 6 ---	1,2,4,5, 7,9-14
X	FARINA M, GRASSI M, DI SILVESTRO G: "Stereochemical Study of 1,2,3,4,5,6-Hexakis(methoxycarbonyl)cyclohexanes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 107, 1985, Seiten 5100-5104, XP002245339 das ganze Dokument ---	1,2,4,5, 7,9-13, 15
X	DE 24 17 788 A (BASF AG) 30. Oktober 1975 (1975-10-30) Beispiel 6 ---	1,2,4,5, 12
X	FR 1 563 486 A (BASF AG) 11. April 1969 (1969-04-11) Seite 1 Beispiel 1 ---	1,2,4,5, 7,9,12

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 21815 A (ABBOTT LAB) 17. August 1995 (1995-08-17) Ansprüche 1,22-27 ---	1,2,4,5, 7,8,12, 18-26
X	WO 95 12572 A (ABBOTT LAB) 11. Mai 1995 (1995-05-11) Ansprüche 1,22,24 ---	1,2,4,5, 7,8,12, 18-26
A	EP 0 312 697 A (JOSHI RAJENDRA K DR ;SPEISER PETER P (CH)) 26. April 1989 (1989-04-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Anspruch 1 ---	18-26
A	DE 100 00 577 A (FUMAPHARM AG MURI) 26. Juli 2001 (2001-07-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 26 - Zeile 33 Anspruch 1 ---	18-26
A	DE 197 21 099 A (FUMAPHARM AG) 26. November 1998 (1998-11-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 2, Zeile 36 -Seite 3, Zeile 19 Anspruch 1 ---	18-26
A	DE 198 53 487 A (FUMAPHARM AG MURI) 25. Mai 2000 (2000-05-25) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 3, Zeile 27 - Zeile 30 Ansprüche 1-5 ---	18-26
A	DE 198 39 566 A (FUMAPHARM AG) 9. März 2000 (2000-03-09) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 3, Zeile 7 - Zeile 12 Anspruch 1 ---	18-26
A	DE 25 30 372 A (SCHWECKENDIEK WALTER DR) 13. Januar 1977 (1977-01-13) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	18-26

	--- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 21565 A (BLASS JOHN P ; CORNELL RES FOUNDATION INC (US)) 6. Mai 1999 (1999-05-06) Zusammenfassung Seite 5, Zeile 9 - Zeile 14 Seite 9, Zeile 25 - Seite 10, Zeile 12 Ansprüche 1,2,29 Abbildung 1 Beispiel 2 ---	18-26
A	WO 89 01930 A (DEXTER BIOTECHNICS) 9. März 1989 (1989-03-09) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 01 51047 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 19. Juli 2001 (2001-07-19) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 00 30622 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 2. Juni 2000 (2000-06-02) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 00 23068 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 27. April 2000 (2000-04-27) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 00 12072 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 9. März 2000 (2000-03-09) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 99 49858 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 98 52549 A (FUMAPHARM AG ; JOSHI RAJENDRA K (CH); STREBEL HANS PETER (CH)) 26. November 1998 (1998-11-26) Zusammenfassung ---	18-26
A	WO 94 28883 A (BROWN RAYMOND K) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Zusammenfassung ---	18-26
A	EP 0 188 749 A (JOSHI RAJENDRA K DR ; SPEISER PETER P (CH)) 30. Juli 1986 (1986-07-30) Zusammenfassung Seite 4 Seite 6 Ansprüche 1,3 ---	18-26
-/-		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 424 332 A (SPEISER PETER P ET AL) 13. Juni 1995 (1995-06-13) Zusammenfassung ---	18-26
A	DE 26 21 214 A (KORONIS GMBH CHEMISCH PHARMAZE) 17. November 1977 (1977-11-17) Anspruch 1 ---	18-26
A	DE 38 34 794 A (SCHIELEIN F) 19. April 1990 (1990-04-19) Zusammenfassung Ansprüche 1,2 ---	18-26
A	SEBÖK B ET AL: "Effect of Fumaric Acid, Its Dimethylester, and Topical Antipsoriatic Drugs on Epidermal Differentiation in the Mouse Tail Model" SKIN PHARMACOLOGY, S. KARGER, BASEL, CH, Bd. 9, Nr. 2, 1. März 1996 (1996-03-01), Seiten 99-103, XP002088946 ISSN: 1011-0283 Zusammenfassung Tabelle 1 ---	18-26
A	BAYARD W ET AL: "Perorale Langzeitbehandlung der Psoriasis mit Fumarsäurederivaten" HAUTARZT, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, Bd. 5, Nr. 38, 1987, Seiten 279-285, XP002076555 ISSN: 0017-8470 Zusammenfassung ---	18-26
A	ALTMAYER P ET AL: "'Systemic therapy of psoriasis !. SYSTEMISCHE THERAPIE DER PSORIASIS" T&E DERMATOLOGIE, BRAUN, KARLSRUHE, DE, Bd. 27, Nr. 6, 1997, Seiten 380-382,384, XP002107172 ISSN: 0939-0448 Seite 380, linke Spalte, Absatz 2 -Seite 381, rechte Spalte, Absatz 1 ---	18-26
A	HUNZIKER T ET AL: "Psoriasis, eine Autoimmunkrankheit?" THERAPEUTISCHE UMSCHAU, VERLAG HANS HUBER, BERN, CH, Bd. 50, Nr. 2, 1993, Seiten 110-113, XP002088941 ISSN: 0040-5930 Seite 112, linke Spalte, Absatz 2 -rechte Spalte, Absatz 2 --- -/--	18-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 959 389 A (SPEISER PETER P ET AL) 25. September 1990 (1990-09-25) Zusammenfassung Ansprüche 1,2 ---	18-26
A	MAIER, M.E.: "Synthesis of Medium-Sized Rings by the Ring-Closing Metathesis Reaction" ANGEW. CHEM. IND. ED., Bd. 39, Nr. 12, 2000, Seiten 2073-2077, XP002257238 Seite 2073, linke Spalte, Zeile 7 - Zeile 10 ---	18-26
P,A	DE 101 01 307 A (FUMAPHARM AG MURI) 1. August 2002 (2002-08-01) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Absatz '0013! Anspruch 1 ---	18-26
P,A	WO 02 055063 A (FUMAPHARM AG ;JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); STREBEL HANS-PETER (CH)) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Zusammenfassung ---	18-26
P,A	WO 02 055066 A (PETZELBAUER PETER ;FUMAPHARM AG (CH); JOSHI RAJENDRA KUMAR (CH); S) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Zusammenfassung -----	18-26

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 2, 4, 5, 13-15 und teilweise 1, 7-12, 18-26

Carbocyclische Fumarsäure-Oligomere gemäss Formel (I) und deren Ester und/oder Amide und die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung, wie in Anspruch 26(1) definiert, (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin, (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, wie in Anspruch 26(3) definiert, und (4) zur Therapie NFkappaB vermittelter Erkrankungen, wie in Anspruch 26(4) definiert.

2. Ansprüche: 3, 6, 16, 17 und teilweise 1, 7-12, 18-26

Oxacarbocyclische Fumarsäure-Oligomere gemäss Formel (IV) und deren Ester und/oder Amide und die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung, wie in Anspruch 26(1) definiert, (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin, (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, wie in Anspruch 26(3) definiert, und (4) zur Therapie NFkappaB vermittelter Erkrankungen, wie in Anspruch 26(4) definiert.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Anspruch 19 bezieht sich auf Arzneimittel zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, mitochondrialen Erkrankungen und NfkappaB beeinflussbaren Erkrankungen. Diese ätiologische Definition möglicher medizinischer Indikationen für eine zweite medizinische Verwendung erscheint unklar im Sinne von Artikel 6 PCT, weil nicht unzweifelhaft klar ist, welche pathologischen Zustände (Krankheiten) unter diese Definition fallen und welche nicht. Weiterhin ist unklar, zu welchem Zweck die beanspruchten Verbindungen in der Transplantationsmedizin eingesetzt werden sollen. Zudem erscheint der Gegenstand von Artikel 19 in seinem gegenwärtigen Ausmaß auch nicht in dem Umfang von der Beschreibung gestützt und in der Beschreibung offenbart zu sein, wie dies gemäss Artikel 5 und 6 PCT erforderlich ist.

Die Suche wurde daher auf diejenigen Autoimmunerkrankungen, mitochondrialen Erkrankungen, NfkappaB beeinflussbaren Erkrankungen und Verwendungen in der Transplantationsmedizin beschränkt, die gemäss der vorliegenden Anmeldung eindeutig unter diese Definition zu fallen scheinen, nämlich diejenigen Krankheiten, die spezifisch in Anspruch 26 aufgeführt sind, und die Verwendung zur Verminderung oder Vermeidung von Host-versus-Graft-Reaktionen in der Transplantationsmedizin (Seite 11, Absatz 5).

Bemerkung:

Anspruch 4 der vorliegenden Anmeldung bezieht sich u. a. auf carbocyclische Fumarsäure-Oligomere gemäss Anspruch 3. Gegenstand des Anspruches 3 sind jedoch nicht carbocyclische, sondern ausschliesslich oxacarbo-cyclische Fumarsäure-Oligomere.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3920837 A	18-11-1975	DE 2343197 A1	13-03-1975
		AT 331418 B	25-08-1976
		AT 689374 A	15-11-1975
		BE 819190 A1	26-02-1975
		CA 1032081 A1	30-05-1978
		CH 597861 A5	14-04-1978
		FR 2242084 A1	28-03-1975
		GB 1426970 A	03-03-1976
		JP 1138597 C	11-03-1983
		JP 50049440 A	02-05-1975
		JP 57029444 B	23-06-1982
		NL 7410371 A	03-03-1975
		SE 411512 B	14-01-1980
		SE 7409944 A	28-02-1975
US 4086334 A	25-04-1978	DE 2553962 A1	08-06-1977
		DE 2553963 A1	08-06-1977
		DE 2553964 A1	16-06-1977
		AT 347578 B	10-01-1979
		AT 885676 A	15-05-1978
		AU 2010176 A	08-06-1978
		DK 506476 A	02-06-1977
		FR 2333515 A1	01-07-1977
		GB 1571279 A	09-07-1980
		JP 52083957 A	13-07-1977
		NL 7612673 A	03-06-1977
		SE 7612534 A	02-06-1977
		ZA 7607140 A	30-11-1977
		AU 514653 B2	19-02-1981
		BE 848908 A1	31-05-1977
DE 2543351 A	07-04-1977	DE 2543351 A1	07-04-1977
US 3139395 A	30-06-1964	US 3203973 A	31-08-1965
		US 3253016 A	24-05-1966
		US 3203886 A	31-08-1965
US 3253016 A	24-05-1966	US 3139395 A	30-06-1964
		US 3203973 A	31-08-1965
		US 3203886 A	31-08-1965
DE 2212369 A	20-09-1973	DE 2212369 A1	20-09-1973
		AT 320610 B	25-02-1975
		BE 796549 A1	10-09-1973
		CA 987340 A1	13-04-1976
		CH 574894 A5	30-04-1976
		FR 2175822 A1	26-10-1973
		GB 1422726 A	28-01-1976
		IT 979388 B	30-09-1974
		JP 49000249 A	05-01-1974
		NL 7303375 A	18-09-1973
US 5042986 A	27-08-1991	KEINE	
DE 2417788 A	30-10-1975	DE 2417788 A1	30-10-1975
FR 1563486 A	11-04-1969	BE 715425 A	20-11-1968
		CH 488647 A	15-04-1970

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 1563486	A		DE	1618162 B1	19-05-1971
			GB	1216699 A	23-12-1970
WO 9521815	A	17-08-1995	WO	9521815 A1	17-08-1995
			US	5631401 A	20-05-1997
WO 9512572	A	11-05-1995	AT	177420 T	15-03-1999
			CA	2152822 A1	11-05-1995
			DE	69417012 D1	15-04-1999
			DE	69417012 T2	07-10-1999
			DK	677039 T3	27-09-1999
			EP	0677039 A1	18-10-1995
			ES	2130452 T3	01-07-1999
			GR	3030342 T3	30-09-1999
			JP	8505646 T	18-06-1996
			WO	9512572 A1	11-05-1995
			US	5783593 A	21-07-1998
EP 0312697	A	26-04-1989	US	4959389 A	25-09-1990
			AT	88342 T	15-05-1993
			DE	3880421 D1	27-05-1993
			EP	0312697 A2	26-04-1989
			EP	0518388 A2	16-12-1992
			ES	2054735 T3	16-08-1994
			IL	88011 A	07-10-1994
			US	5424332 A	13-06-1995
DE 10000577	A	26-07-2001	DE	10000577 A1	26-07-2001
			AU	3156601 A	24-07-2001
			BG	106685 A	31-01-2003
			BR	0016935 A	01-04-2003
			CA	2390886 A1	19-07-2001
			CN	1433303 T	30-07-2003
			CZ	20021522 A3	16-10-2002
			EE	200200333 A	15-08-2003
			WO	0151047 A1	19-07-2001
			EP	1248606 A1	16-10-2002
			HU	0204182 A2	28-04-2003
			SK	6522002 A3	06-11-2002
			US	2003013761 A1	16-01-2003
DE 19721099	A	26-11-1998	DE	19721099 A1	26-11-1998
			AT	232093 T	15-02-2003
			AU	730441 B2	08-03-2001
			AU	7213698 A	11-12-1998
			BG	103335 A	28-04-2000
			BR	9809655 A	11-07-2000
			CA	2248955 A1	20-05-1997
			CN	1257426 T	21-06-2000
			CZ	9901080 A3	11-08-1999
			DE	59807122 D1	13-03-2003
			DK	980242 T3	14-04-2003
			EE	9900535 A	15-06-2000
			WO	9852549 A2	26-11-1998
			EP	0980242 A2	23-02-2000
			ES	2190588 T3	01-08-2003
			HU	0001684 A2	28-09-2000
			JP	2000513023 T	03-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19721099 A		NO 991342 A NZ 501755 A PL 335381 A1 RU 2197963 C2 SI 980242 T1 SK 41599 A3 TR 9902587 T2 US 6436992 B1	16-11-1999 27-07-2001 25-04-2000 10-02-2003 30-06-2003 11-12-2000 21-08-2000 20-08-2002
DE 19853487 A	25-05-2000	DE 19853487 A1 AT 242633 T AU 752733 B2 AU 1157200 A BG 105396 A BR 9914606 A CA 2346438 A1 CN 1325302 T CZ 20010939 A3 DE 59905954 D1 DK 1131065 T3 EE 200100266 A WO 0030622 A2 EP 1131065 A2 HU 0103182 A2 JP 2002530324 T NO 20011242 A PL 348147 A1 SK 5762001 A3 TR 200101204 T2 US 2003018072 A1 US 6509376 B1	25-05-2000 15-06-2003 26-09-2002 13-06-2000 31-12-2001 03-07-2001 02-06-2000 05-12-2001 15-05-2002 17-07-2003 25-08-2003 16-12-2002 02-06-2000 12-09-2001 28-01-2002 17-09-2002 18-05-2001 06-05-2002 05-03-2002 21-09-2001 23-01-2003 21-01-2003
DE 19839566 A	09-03-2000	DE 19839566 A1 AT 241353 T AU 746958 B2 AU 5737899 A BG 104679 A BR 9908722 A CA 2322188 A1 CN 1316901 T DE 59905763 D1 DK 1107749 T3 EE 200000654 A WO 0012072 A2 EP 1107749 A2 HU 0101854 A2 JP 2002525276 T NO 20006462 A NZ 506573 A PL 347359 A1 SI 1107749 T1 SK 2572001 A3 TR 200002475 T2 US 6359003 B1	09-03-2000 15-06-2003 09-05-2002 21-03-2000 28-02-2001 16-10-2001 09-03-2000 10-10-2001 03-07-2003 18-08-2003 15-04-2002 09-03-2000 20-06-2001 28-11-2001 13-08-2002 30-04-2001 25-10-2002 08-04-2002 31-08-2003 09-05-2002 21-03-2001 19-03-2002
DE 2530372 A	13-01-1977	DE 2530372 A1 DE 2703964 A1	13-01-1977 03-08-1978

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Ktenzeichen
PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9921565 A	06-05-1999	AU 760140 B2	08-05-2003
		AU 9213998 A	17-05-1999
		CA 2306875 A1	06-05-1999
		EP 1032403 A1	06-09-2000
		JP 2001521002 T	06-11-2001
		WO 9921565 A1	06-05-1999
		US 2003176365 A1	18-09-2003
		US 6537969 B1	25-03-2003
WO 8901930 A	09-03-1989	IL 83775 A	15-12-1991
		AT 124681 T	15-07-1995
		AU 2423788 A	31-03-1989
		AU 618759 B2	09-01-1992
		CA 1340005 C	18-08-1998
		DE 3854121 D1	10-08-1995
		DE 3854121 T2	21-03-1996
		DK 218189 A	03-07-1989
		EP 0328634 A1	23-08-1989
		FI 891986 A	26-04-1989
		IN 167848 A1	29-12-1990
		JP 7045451 B	17-05-1995
		JP 2501072 T	12-04-1990
		NO 891703 A	25-04-1989
		WO 8901930 A1	09-03-1989
		US 5242905 A	07-09-1993
		US 5214196 A	25-05-1993
		ZA 8806097 A	28-06-1989
WO 0151047 A	19-07-2001	DE 10000577 A1	26-07-2001
		AU 3156601 A	24-07-2001
		BG 106685 A	31-01-2003
		BR 0016935 A	01-04-2003
		CA 2390886 A1	19-07-2001
		CN 1433303 T	30-07-2003
		CZ 20021522 A3	16-10-2002
		EE 200200333 A	15-08-2003
		WO 0151047 A1	19-07-2001
		EP 1248606 A1	16-10-2002
		HU 0204182 A2	28-04-2003
		SK 6522002 A3	06-11-2002
		US 2003013761 A1	16-01-2003
WO 0030622 A	02-06-2000	DE 19853487 A1	25-05-2000
		AT 242633 T	15-06-2003
		AU 752733 B2	26-09-2002
		AU 1157200 A	13-06-2000
		BG 105396 A	31-12-2001
		BR 9914606 A	03-07-2001
		CA 2346438 A1	02-06-2000
		CN 1325302 T	05-12-2001
		CZ 20010939 A3	15-05-2002
		DE 59905954 D1	17-07-2003
		DK 1131065 T3	25-08-2003
		EE 200100266 A	16-12-2002
		WO 0030622 A2	02-06-2000
		EP 1131065 A2	12-09-2001
		HU 0103182 A2	28-01-2002
		JP 2002530324 T	17-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0030622	A	NO 20011242 A	18-05-2001
		PL 348147 A1	06-05-2002
		SK 5762001 A3	05-03-2002
		TR 200101204 T2	21-09-2001
		US 2003018072 A1	23-01-2003
		US 6509376 B1	21-01-2003
WO 0023068	A 27-04-2000	DE 19848260 A1	18-05-2000
		AT 222760 T	15-09-2002
		AU 745889 B2	11-04-2002
		AU 6090699 A	08-05-2000
		BG 104836 A	30-04-2001
		BR 9910267 A	09-01-2001
		CA 2329543 A1	27-04-2000
		CN 1323206 T	21-11-2001
		DE 59902490 D1	02-10-2002
		DK 1123092 T3	14-10-2002
		EE 200100030 A	17-06-2002
		WO 0023068 A2	27-04-2000
		EP 1123092 A2	16-08-2001
		ES 2182568 T3	01-03-2003
		HU 0103999 A2	28-02-2002
		JP 2002527475 T	27-08-2002
		NO 20005239 A	21-05-2001
		NZ 508065 A	29-08-2003
		PL 344528 A1	05-11-2001
		PT 1123092 T	31-01-2003
		SI 1123092 T1	31-12-2002
		SK 5392001 A3	06-08-2001
		TR 200003505 T2	23-07-2001
		US 6355676 B1	12-03-2002
WO 0012072	A 09-03-2000	DE 19839566 A1	09-03-2000
		AT 241353 T	15-06-2003
		AU 746958 B2	09-05-2002
		AU 5737899 A	21-03-2000
		BG 104679 A	28-02-2001
		BR 9908722 A	16-10-2001
		CA 2322188 A1	09-03-2000
		CN 1316901 T	10-10-2001
		DE 59905763 D1	03-07-2003
		DK 1107749 T3	18-08-2003
		EE 200000654 A	15-04-2002
		WO 0012072 A2	09-03-2000
		EP 1107749 A2	20-06-2001
		HU 0101854 A2	28-11-2001
		JP 2002525276 T	13-08-2002
		NO 20006462 A	30-04-2001
		NZ 506573 A	25-10-2002
		PL 347359 A1	08-04-2002
		SI 1107749 T1	31-08-2003
		SK 2572001 A3	09-05-2002
		TR 200002475 T2	21-03-2001
		US 6359003 B1	19-03-2002
WO 9949858	A 07-10-1999	DE 19814358 A1	07-10-1999
		AT 219936 T	15-07-2002
		AU 745281 B2	21-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Zeichen

PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9949858 A		AU 2159399 A	18-10-1999
		BG 104566 A	31-01-2001
		BR 9815772 A	21-11-2000
		CA 2283915 C	03-12-2002
		CN 1284870 T	21-02-2001
		CZ 20003086 A3	15-11-2000
		DE 59804704 D1	08-08-2002
		DK 1059920 T3	14-10-2002
		EE 200000440 A	17-12-2001
		WO 9949858 A1	07-10-1999
		EP 1059920 A1	20-12-2000
		ES 2179551 T3	16-01-2003
		HU 0103234 A2	28-01-2002
		JP 2002509883 T	02-04-2002
		NO 20002872 A	06-06-2000
		NZ 505341 A	26-04-2002
		PL 341240 A1	26-03-2001
		PT 1059920 T	29-11-2002
		RU 2197233 C2	27-01-2003
		SI 1059920 T1	31-10-2002
		SK 7922000 A3	18-01-2001
		TR 200001829 T2	21-11-2000
		US 6277882 B1	21-08-2001
WO 9852549 A	26-11-1998	DE 19721099 A1	26-11-1998
		AT 232093 T	15-02-2003
		AU 730441 B2	08-03-2001
		AU 7213698 A	11-12-1998
		BG 103335 A	28-04-2000
		BR 9809655 A	11-07-2000
		CA 2248955 A1	20-05-1997
		CN 1257426 T	21-06-2000
		CZ 9901080 A3	11-08-1999
		DE 59807122 D1	13-03-2003
		DK 980242 T3	14-04-2003
		EE 9900535 A	15-06-2000
		WO 9852549 A2	26-11-1998
		EP 0980242 A2	23-02-2000
		ES 2190588 T3	01-08-2003
		HU 0001684 A2	28-09-2000
		JP 2000513023 T	03-10-2000
		NO 991342 A	16-11-1999
		NZ 501755 A	27-07-2001
		PL 335381 A1	25-04-2000
		RU 2197963 C2	10-02-2003
		SI 980242 T1	30-06-2003
		SK 41599 A3	11-12-2000
		TR 9902587 T2	21-08-2000
		US 6436992 B1	20-08-2002
WO 9428883 A	22-12-1994	AU 7060394 A	03-01-1995
		CA 2164837 A1	22-12-1994
		DE 4494231 T0	17-10-1996
		GB 2294637 A , B	08-05-1996
		WO 9428883 A1	22-12-1994
EP 0188749 A	30-07-1986	CH 664150 A5	15-02-1988
		AT 61333 T	15-03-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internal

Kennzeichen

PCT/EP 03/03498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0188749 A		CA 1310959 C	01-12-1992
		CA 1322556 C2	28-09-1993
		DE 3582052 D1	11-04-1991
		EP 0188749 A2	30-07-1986
		IL 77537 A	14-01-1993
		IL 98128 A	13-05-1993
		US 5149695 A	22-09-1992
		US 4851439 A	25-07-1989
		US 5451667 A	19-09-1995
US 5424332 A	13-06-1995	US 4959389 A	25-09-1990
		AT 88342 T	15-05-1993
		DE 3880421 D1	27-05-1993
		EP 0312697 A2	26-04-1989
		EP 0518388 A2	16-12-1992
		ES 2054735 T3	16-08-1994
		IL 88011 A	07-10-1994
DE 2621214 A	17-11-1977	DE 2621214 A1	17-11-1977
DE 3834794 A	19-04-1990	DE 3834794 A1	19-04-1990
US 4959389 A	25-09-1990	AT 88342 T	15-05-1993
		DE 3880421 D1	27-05-1993
		EP 0312697 A2	26-04-1989
		EP 0518388 A2	16-12-1992
		ES 2054735 T3	16-08-1994
		IL 88011 A	07-10-1994
		US 5424332 A	13-06-1995
DE 10101307 A	01-08-2002	DE 10101307 A1	01-08-2002
		CA 2425599 A1	10-04-2003
		CA 2428075 A1	18-07-2002
		WO 02055066 A1	18-07-2002
		WO 02055063 A2	18-07-2002
		WO 02055067 A2	18-07-2002
WO 02055063 A	18-07-2002	DE 10101307 A1	01-08-2002
		CA 2425599 A1	10-04-2003
		CA 2428075 A1	18-07-2002
		WO 02055066 A1	18-07-2002
		WO 02055063 A2	18-07-2002
		WO 02055067 A2	18-07-2002
WO 02055066 A	18-07-2002	DE 10101307 A1	01-08-2002
		CA 2425599 A1	10-04-2003
		CA 2428075 A1	18-07-2002
		WO 02055066 A1	18-07-2002
		WO 02055063 A2	18-07-2002
		WO 02055067 A2	18-07-2002